República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615989-3 A2**

BRPI0615989A2

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/20 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61K 31/155 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 US 60/702,982

(73) Titular(es): Shire LLC

(72) Inventor(es): Amir H. Shojaei, Michael Pennick

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT US2006029277 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016284de 08/02/2007

(57) Resumo: FORMULAÇAO FARMACÊUTICA. Divulgam-se formulações terapêuticas de guanfacina numa forma de dose única diária que tem tamanhos de comprimido totais úteis.

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA".

Histórico da invenção

Guanfacina é útil para tratar ADHD como uma alternativa para medicações estimulantes, suave para pressão arterial alta moderada (hipertensão), abstinência de heroína, determinados problemas em gravidez difíceis, distúrbios do sono, entre outros. Outras indicações estão sendo testadas. Este fármaco é especialmente útil em crianças que tenham tanto ADHD como distúrbio de conduta. Vide USP 6.811.794 e USP 6.287.599 que divulgam formulações de guanfacina, cujas divulgações aqui se incorporam em sua totalidade.

O cloridrato de guanfacina é um anti-hipertensivo de ação central com propriedades de agonista adrenoceptor α_2, vendido em forma de comprimidos para administração oral sob a denominação comercial TENEX®. O nome químico do cloridrato de guanfacina é cloridrato de N-amidino-2-(2,6-dicloro fenil) acetamida e tem a fórmula molecular $C_9H_{10}Cl_3N_3O$. Este composto está na forma de um pó branco a marfim que é moderadamente solúvel em água e álcool e um pouco solúvel em acetona. Cada comprimido comercial para administração oral contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg ou 2 mg de guanfacina. Adicionalmente, os comprimidos contêm lactose anidra, celulose micro-cristalina, povidona, ácido esteárico, e corantes.

A guanfacina pode causar os seguintes efeitos colaterais: boca seca, constipação, sonolência, tontura, dor de cabeça, dificuldade para dormir (insônia), olhos secos, náusea, vômito, erupção cutânea ou coceira, fadiga, indigestão, diarréia, batimento cardíaco lento, diminuição de capacidade sexual, cansaço ou fraqueza incomum, confusão, depressão mental, amnésia, toxicidade de fígado, cãibra nas pernas, súbita elevação de pressão arterial (se interrompido abruptamente).

Com propósitos de simplicidade, o termo "guanfacina" referir-se-á tanto ao composto guanfacina como qualquer um de seus sais incluindo cloridrato de guanfacina salvo

se declarado especificamente ao contrário ou listado separadamente um ao outro.

A invenção

Esta invenção provê métodos, composições, e formulações que são úteis no tratamento de qualquer uma das indicações para guanfacina. Os métodos da invenção incluem administrar a um indivíduo uma vez ao dia, formulação ou composição terapêutica contendo guanfacina na dose prescrita, por exemplo, de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, etc., numa forma de dose única, por exemplo, um só comprimido, que seja eficaz num regime de uma vez ao dia e também tenha um tamanho, por exemplo, peso de comprimido, suficientemente pequeno para ser aceitável para uma administração oral, por exemplo, permitindo fácil ingestão por um paciente. Conseqüentemente, as composições e métodos da invenção são úteis para tratar, controlar ou atacar ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas em gravidez difíceis, distúrbios do sono, etc. As formulações têm também boa capacidade de manufatura, capacidade de escala e robustez.

Um aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo guanfacina e um veículo farmaceuticamente aceitável numa forma de dose diária única para administração oral que seja eficaz num regime de uma vez por dia e que tenha também um tamanho aceitável para os pacientes. Por exemplo, tamanhos aceitáveis típicos, em termos de peso de comprimido, são para uma dose de 1 mg até 170 mg, para uma dose de 2 mg até 340 mg, para uma dose de 2,5 mg até 255 mg, para uma dose de 3 mg até 225 mg, para uma dose de 3,5 mg até 245 mg, e para uma dose de 4 mg até 300 mg. Os tamanhos podem variar com a forma geométrica que seja aceitável, por exemplo, para administração oral.

Os comprimidos redondos têm, freqüentemente, diâmetros de até 0,4 polegada (1,02 cm), preferivelmente de até 0,35 polegada (0,89 cm), por exemplo de 0,1500 polegada (0,381

cm) a 0,3125 polegada (0,7937 cm), preferivelmente de 0,2000 polegada (0,508 cm) a 0,3125 polegada (0,7937 cm), mais preferivelmente de 0,2813 polegada (0,7145 cm) a 0,3125 polegada (0,7937 cm) com uma espessura de até 0,2 polegada (0,508 cm), preferivelmente de até 0,15 polegada (0,381 cm), por exemplo, de 0,1000 polegada (0,254 cm) a 0,1400 polegada (0,7336 cm). Se o comprimido for oval, freqüentemente, ele terá dimensões de até 0,6 polegada (1,524 cm) (comprimento) por até 0,2 polegada (0,508 cm) (largura), preferivelmente de até 0,55 polegada (1,397 cm) (comprimento) por até 0,15 polegada (0,381 cm) (largura), por exemplo, 0,5400 polegada (1,372 cm) (comprimento) por 0,1200 polegada (0,3048 cm) (largura), preferivelmente de 0,5000 polegada (1,27 cm) (comprimento) por 0,1800 polegada (0,4572 cm) (largura), mais preferivelmente de 0,4860 polegada (1,2344 cm) (comprimento) por 0,2400 polegada (0,6096 cm) (largura) com uma espessura de até 0,25 polegada (0,635 cm), preferivelmente de até 0,22 polegada (0,56 cm), por exemplo, de 0,140 polegada (0,356 cm) a 0,20 polegada (0,51 cm). O formato da forma de dose oral discreta pode ser oval ou redondo, ou de outro formato apropriado. Quando a forma de dose oral, por exemplo, um comprimido, for redondo, a dimensão caracterizadora usualmente é seu diâmetro e espessura, e quando for oval, a dimensão caracterizadora é usualmente seu comprimento, largura e espessura.

Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica tal que tenha um peso total, por exemplo, de até cerca de 340 mg, por exemplo, de 100 a 300 mg, preferivelmente de 130 a 300 mg, mais preferivelmente de 150 a 300 mg.

Num aspecto adicional o comprimido preferido tem uma dureza de 4,0 a 11,0 kp, preferivelmente de 4,5 a 9,5 kp, mais preferivelmente de 4,5 a 8,0 kp, medido usando um analisador de dureza de comprimido Schleuniger.

Outro aspecto é um método para o tratamento de ADHD com a composição farmacêutica acima descrita, por exemplo, em

adultos (18 ou mais anos), e crianças, por exemplo, idades de cerca de 6-12 e de cerca de 13-17 anos. Conseqüentemente, esta invenção inclui comprimidos que são capazes de atingir um perfil de pk eficaz, e tamanho, por exemplo, peso. Noutro aspecto, os comprimidos atingem também compressibilidade suficiente para alcançar valores desejados de dureza de comprimido.

As vantagens de ser capaz de administrar guanfacina numa forma de dose diária única incluem diminuição da chance de um paciente esquecer um regime de administração prescrito, por exemplo, nenhuma chance de tomar uma pílula duas vezes, três vezes, etc., diariamente; facilidade de administrar para uma criança diariamente contra mais que uma vez se a criança resistir ou geralmente se opuser a tomar medicação administrada cada vez; menor interferência com atividades diárias, por exemplo, escola, prática de esportes, etc., para brincar, trabalhar, etc.; e conveniência; etc.

Outro aspecto da invenção é a formulação farmacêutica da invenção tendo perfil fármaco-cinético (PK) de concentração de plasma média tal que, quando se administra a formulação numa dose de 1 mg de guanfacina em indivíduos adultos saudáveis, o dito perfil PK tem pelo menos um dos seguintes parâmetros: um $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 29,3 ± 8,8 ng•h/mL, um AUC_{∞} de cerca de 32,4 ± 8,8 ng•h/mL, um $C_{máx}$ médio de cerca de 0,98 ± 0,26 ng/mL, e $T_{máx}$ médio de cerca de 6 horas (cada parâmetro estando dentro dos limites de ± 50%, mais preferivelmente de ± 40% e particularmente preferivelmente de ± 20% do dito valor respectivo (independentemente de declarado ± valor), e quando se administra a formulação numa quantidade de dose de 2 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 1 mg, $AUC_{0\text{-último}}$, um AUC_{∞}, e um $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 1 mg. A $t_{1/2}$ para 1 mg de formulação, é de 17,5 ± 3,8 horas.

Outro aspecto da invenção é a formulação farmacêutica da

invenção tendo perfil fármaco-cinético (PK) de concentração de plasma média tal que, quando se administra a formulação numa dose de 2,5 mg de guanfacina em indivíduos adultos saudáveis em jejum, o dito perfil PK tem pelo menos um dos seguintes parâmetros: um $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 81,3 ± 35,4 ng•h/mL, um AUC_{∞} de cerca de 85,0 ± 37,4 ng•h/mL, um $C_{máx}$ médio de cerca de 2,49 ± 0,93 ng/mL, e $T_{máx}$ médio de cerca de 6 horas (cada parâmetro estando dentro dos limites de ±50%, mais preferivelmente de ±40% e particularmente preferivelmente de ±20% do dito valor respectivo (independentemente de declarado ± valor), e quando se administra a formulação numa quantidade de dose cujo perfil PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2,5 mg, $AUC_{0\text{-último}}$, um AUC_{∞}, e um $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2,5 mg. A $t_{1/2}$ para 1 mg de formulação, é de 16,7 ± 7,4 horas.

Outro aspecto da invenção é a formulação farmacêutica da invenção tendo perfil fármaco-cinético (PK) de concentração de plasma média tal que, quando se administra a formulação numa dose de 4 mg de guanfacina em indivíduos adultos saudáveis em jejum, o dito perfil PK tem pelo menos um dos seguintes parâmetros: um $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 120 ± 41,5 ng•h/mL, um AUC_{∞} de cerca de 125 ± 46,0 ng•h/mL, um $C_{máx}$ médio de cerca de 3,58 ± 1,39 ng/mL, e $T_{máx}$ médio de cerca de 5 horas (cada parâmetro estando dentro dos limites de ±50%, mais preferivelmente de ±40% e particularmente preferivelmente de ±20% do dito valor respectivo (independentemente de declarado ± valor), e quando se administra a formulação numa quantidade de dose de 3 mg, 3,5 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 4 mg, $AUC_{0\text{-último}}$, um AUC_{∞}, e um $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 4 mg. A $t_{1/2}$ para 1 mg de formulação, é de 17,1 ± 5,5 horas.

Outro aspecto da invenção é a formulação farmacêutica da

invenção tendo perfil fármaco-cinético (PK) de concentração de plasma média tal que, quando se administra a formulação numa dose de 2 mg de guanfacina em pacientes de 6-12 anos em jejum, sofrendo de ADHD, o dito perfil PK tem pelo menos um dos seguintes parâmetros: um $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 56,88 ± 22,05 ng•h/mL, um AUC_{∞} de cerca de 65,20 ± 23,88 ng•h/mL, um $C_{máx}$ médio de cerca de 2,55 ± 1,03 ng/mL, e $T_{máx}$ médio de cerca de 5 horas (cada parâmetro estando dentro dos limites de ±50%, mais preferivelmente de ±40% e particularmente preferivelmente de ±20% do dito valor respectivo (independentemente de declarado ± valor), e quando se administra a formulação numa quantidade de dose de 1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, $AUC_{0\text{-último}}$, um AUC_{∞}, e um $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg. A $t_{1/2}$, medida para 2 mg de formulação, é de 14,4 ± 2,4 horas.

Outro aspecto da invenção é a formulação farmacêutica da invenção tendo perfil fármaco-cinético (PK) de concentração de plasma média tal que, quando se administra a formulação numa dose de 2 mg de guanfacina em pacientes de 13-17 anos em jejum, sofrendo de ADHD, o dito perfil PK tem pelo menos um dos seguintes parâmetros: um $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 42,74 ± 12,85 ng•h/mL, um AUC_{∞} de cerca de 47,25 ± 13,69 ng•h/mL, um $C_{máx}$ médio de cerca de 1,69 ± 0,43 ng/mL, e $T_{máx}$ médio de cerca de 5 horas (cada parâmetro estando dentro dos limites de ±50%, mais preferivelmente de ±40% e particularmente preferivelmente de ±20% do dito valor respectivo (independentemente de declarado ± valor), e quando se administra a formulação numa quantidade de dose de 1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, $AUC_{0\text{-último}}$, um AUC_{∞}, e um $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg. A $t_{1/2}$, medida para 2 mg de formulação, é de 17,9 ± 5,8 horas.

As formulações da invenção contêm, tipicamente, de cerca de 0,1 a cerca de 5% (em peso) de guanfacina, preferivelmente de 0,25-5% (em peso), mais preferivelmente de 0,3-4% (em peso), 0,33-3,5% (em peso), 0,5-3% (em peso), 0,75-2% (em peso), etc. As quantidades de outros ingredientes variarão com a tecnologia de formulação usada e com os perfis PK a serem atingidos, quando variar a quantidade de guanfacina, todos aqui mostrados.

Todos os pacientes podem receber qualquer uma das formulações uma vez ao dia de 1, 2, 2,5, 3, 3,5 ou 4 mg baseadas nos perfis PK desejados e na eficácia a ser atingida. Todos os pacientes podem receber a dose de 3 mg (se eles não se mantiverem adequadamente em doses menores). A dose para pacientes mais maduros, por exemplo, adolescentes e adultos, e também para crianças mais pesadas pode ser titulada para 3,5 ou 4 mg, por exemplo.

A Tabela 1 provê formulações preferidas que atingem o perfil PK desejado. A Tabela 2 provê as formulações mais preferidas que atingem o perfil PK desejado.

Tabela 1

	1 mg de formulação		2 mg de formulação		2,5 mg de formulação		3 mg de formulação		3,5 mg de formulação		4 mg de formulação	
	mg/ comprimido	%peso	mg/ comprimido	%peso	mg/ comprimido	%peso	mg/ comprimido	%peso	mg/ comprimido	%peso	mg/ comprimido	%peso
Cloridrato de guanfacina, USP/NF	1,14	0,76-0,88	2,28	0,76-0,88	2,85	1,27-1,42	3,42	1,71-1,90	3,99	1,71-1,90	4,56	1,71-1,90
Hipromelose 2208, USP/NF (METHOCEL® K4M CR Premium)	17,34-20,01	13,34	34,68-40,02	13,34	26,68-30,02	13,34	18,00-20,00	10,00	21,00-23,33	10,00	24,00-26,67	10,00
Celulose microcristalina silicificada de alta densidade (Prosolv HD90™)	20,00-26,00	15,38-17,33	40,00-51,99	15,38-17,33	34,19-38,99	17,10-17,33	37,88-42,78	21,04-21,39	44,18-49,91	21,04-21,39	50,49-57,04	21,04-21,55
Mistura granulada de lactose monoidratada povidona, crospovidona Ludipress®	22,02-25,37	16,91-16,94	44,04-50,73	16,91-16,94	31,96-35,78	15,90-15,99	38,80-42,80	21,40-21,55	45,25-49,93	21,40-21,55	51,72-57,07	21,40-21,55
Copolímero	45,00-	33,33-	90,00-	33,33-	66,66-	33,33	45,00-	25,00	52,50-	25,00	60,00-	25,00

de ácido metacrílico, Tipo C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	50,00	34,61	99,99	34,61	74,99		50,00		58,33		66,67	
Ácido fumárico, FCC	6,50-7,50	5,00	13,00-15,00	5,00	10,00-11,25	5,00	9,00-10,00	5,00	10,50-11.67	5,00	12,00-13,33	5,00
Beenato de glicerila atomizado, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	18,00-20,00	13,33-13,85	36,00-39,99	13,33-13,85	26,66-29,99	13,33	27,00-30,00	15,00	31,50-35,00	15,00	36,00-40,00	15,00
Mistura de pigmentos em pó*	-	-	-	-	1,00-1,13	0,50	0,90-1,00	0,50	1,05-1,17	0,50	1,20-1,33	0,50
Total	130-150	100,0	260-300	100,0	200-225	100,00	180-200	100,0	210-233,33	100	240-266,66	100,0
Tamanho/forma de comprimido	9/32"	Redondo	0,486"x 0,240"	Oval	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	0,486" x 0,240"	Oval

*2,5 mg: pigmento azul; 3 mg: pigmento verde; 3,5 mg: pigmento vermelho; 4 mg: pigmento verde

Tabela 2

	1 mg de formulação		2 mg de formulação		2,5 mg de formulação		3 mg de formulação		3,5 mg de formulação		4 mg de formulação	
	mg/ compri-mido	%peso	mg/ compri-mido	%peso	mg/ compri-mido	%peso	mg/ compri-mido	%peso	mg/ compri-mido	%peso	mg/ compri-mido	%peso
Cloridrato de guanfacina, USP/NF	1,14	0,76	2,28	0,76	2,85	1,27	3,42	1,71	3,99	1,71	4,56	1,71
Hipromelose 2208, USP/NF (METHOCEL® K4M CR Premium)	20,01	13,34	40,02	13,34	30,02	13,34	20,00	10,00	23,33	10,00	26,67	10,00
Celulose microcristalina silicificada de alta densidade (Prosolv HD90™)	26,00	17,33	51,99	17,33	38,99	17,33	42,78	21,39	49,91	21,39	57,04	21,39
Mistura granulada de lactose monoidratada povidona, crospovidona Ludipress®)	25,37	16,91	50,73	16,91	35,78	15,90	42,80	21,40	49,93	21,40	57,07	21,40

Copolímero de ácido metacrílico, Tipo C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	50,00	33,33	99,99	33,33	74,99	33,33	50,00	25,00	58,33	25,00	66,67	25,00
Ácido fumárico, FCC	7,50	5,00	15,00	5,00	11,25	5,00	10,00	5,00	11.67	5,00	13,33	5,00
Beenato de glicerila atomizado, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	20,00	13,33	39,99	13,33	29,99	13,33	30,00	15,00	35,00	15,00	40,00	15,00
Mistura de pigmentos em pó*	-	-	-	-	1,13	0,50	1,00	0,50	1,17	0,50	1,33	0,50
Total	150,00	100,0	300,00	100,0	225,00	100,00	200,00	100,0	233,33	100,00	266,66	100,00
Tamanho/forma de comprimido	9/32"	Redondo	0,486"x 0,240"	Oval	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	0,486" x 0,240"	Oval

*2,5 mg: pigmento azul; 3 mg: pigmento verde; 3,5 mg: pigmento vermelho; 4 mg: pigmento verde

Aspectos adicionais da invenção incluem formulações que combinam dois ou mais dos parâmetros farmacocinéticos, ou conjuntos de parâmetros farmacocinéticos (por exemplo, $AUC_{0\text{-último}}$, AUC_{∞}, $C_{máx}$ e/ou $T_{máx}$) descritos acima, por exemplo dois, três, ou quatro, etc., parâmetros farmacocinéticos. Por exemplo, tais aspectos incluem formulações que provêm um ou mais dos parâmetros farmacocinéticos, ou conjuntos dos mesmos, aqui mostrados quando administrados em pacientes adultos e um ou mais dos parâmetros farmacocinéticos, ou conjuntos dos mesmos, aqui mostrados quando administrados em crianças de 6-12 anos e/ou crianças de 13-17 anos. As combinações preferidas de dois ou mais parâmetros farmacocinéticos a serem satisfeitos são $AUC_{0\text{-}t}$ e $C_{máx}$.

As formulações desta invenção são úteis por um período extenso. "Período extenso" significa que a formulação de guanfacina desta invenção pode ser administrada a um paciente por um intervalo de tempo de cerca de uma semana, um mês, 2-11 meses (por exemplo, 2-6 meses, 7-11 meses, etc.), um ano, dois ou mais anos, etc. e continua sendo eficaz para tratar a indicação envolvida, por exemplo, ADHD.

Numa incorporação vantajosa, as formulações farmacêuticas de guanfacina compreendem EUDRAGIT L® 100-55 (poli(ácido metacrílico, acrilato de etila)), (polímero aniônico de ácido metacrílico e metacrilatos - copolímero metacrílico Tipo C, NF) comercializado por Rohm America Inc. Todos os boletins de especificação de produto obteníveis de Rohm America Inc. datados até este pedido para EUDRAGIT L® 100-55 aqui se incorporam por referência. As composições nesta incorporação contêm, geralmente, EUDRAGIT L® 100-55, menos de cem por cento em peso de composição total, de cerca de 25 por cento a cerca de 45 por cento, preferivelmente de cerca de 25 por cento a cerca de 35 por cento, muitíssimo preferivelmente de cerca de 26, 27, 28, etc., por cento em peso a cerca de 32, 33, 34, 35, etc., por cento em peso da composição total, o conteúdo

variando opcionalmente com o nível de dosagem mostrado abaixo.

Um aspecto adicional inclui formulações que atingem o perfil PK descrito acima usando formulações baseadas em tecnologia galênica convencional usando liberação osmótica, liberação pulsátil, liberação sustentada, liberação controlada, liberação atrasada, liberação estendida, liberação imediata ou outra liberação modificada de guanfacina.

Em outros aspectos, a invenção refere-se a métodos para tratamento usando, tal como se descreveu acima, a guanfacina provida numa formulação de liberação modificada. A formulação é administrada a um paciente adulto (18 ou mais anos de idade), de cerca de 6-12 anos de idade, ou de cerca de 13-17 anos de idade e atinge tratamento de ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas de gravidez difíceis, distúrbios do sono, etc.

Já em outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição ou formulação farmacêutica embalada, compreendendo um recipiente contendo uma composição farmacêutica compreendendo guanfacina e instruções para usar o composto para uma indicação para guanfacina, por exemplo, ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas de gravidez difíceis, distúrbios do sono num indivíduo, etc.

O termo "veículo" tem o significado mais amplo possível, incluindo qualquer substância com a qual os fármacos são formulados.

O termo "recipiente" inclui qualquer receptáculo para conter a formulação terapêutica. Por exemplo, numa incorporação , o recipiente é a embalagem que contém a formulação. Noutras incorporações, o recipiente não é a embalagem que contém a formulação, isto é, o recipiente é um receptáculo, tal como uma caixa ou frasco que contém a formulação embalada ou não embalada e as instruções para uso da formulação. Além disso, técnicas de embalagem são

conhecidas na técnica. Entenda-se que as instruções para uso da formulação terapêutica podem estar contidas na embalagem contendo a formulação terapêutica, e como tal, as instruções formam uma relação funcional aumentada para o produto embalado. Entretanto, deve-se entender que as instruções podem conter informação referente à capacidade da guanfacina executar sua função pretendida, por exemplo, tratar ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas de gravidez difíceis, distúrbios do sono, etc.

Nas composições também podem ser incorporados compostos ativos suplementares desde que eles não afetem significativamente a capacidade da formulação terapêutica de executar sua função pretendida ou não afetem significativamente a capacidade da formulação terapêutica de atingir o perfil farmacocinético (PK) de concentração de plasma pretendido tal como descrito acima.

Em determinadas incorporações da invenção, o indivíduo com necessidade de tratamento pelos métodos da invenção é selecionado para tratamento baseado nesta necessidade. Um indivíduo com necessidade de tratamento é reconhecido na técnica, e inclui indivíduos que foram identificados como tendo uma doença ou distúrbio relacionado com ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas de gravidez difíceis, distúrbios do sono, etc., tendo um sintoma de tal doença ou distúrbio, ou em risco de tal doença ou distúrbio, e se esperaria, baseado em diagnóstico, por exemplo, diagnóstico medido, se beneficiarem de tratamento (por exemplo, curando, cicatrizando, prevenindo, aliviando, removendo, alterando, corrigindo, melhorando, aperfeiçoando ou afetando a doença ou distúrbio, o sintoma da doença ou distúrbio, ou o risco da doença ou distúrbio).

A administração de guanfacina a um indivíduo a ser tratado pode ser executada usando procedimentos conhecidos, em dosagens e por períodos de tempo eficazes para atingir o tratamento pretendido no indivíduo. Uma

quantidade eficaz do composto terapêutico necessária para atingir um efeito terapêutico pode variar de acordo com fatores tais como idade, sexo, e peso do indivíduo. Níveis de dosagem reais de guanfacina nas composições farmacêuticas desta invenção podem variar de modo a se obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para atingir a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, e o modo de administração, sem ser tóxico para o paciente.

Dependendo do sistema de formulação a ser suado, transportadores farmaceuticamente aceitáveis incluem qualquer um dos seguintes: cargas ou extensores, tais como açúcares, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, ou ácido silícico; aglomerantes, tais como, por exemplo, glicerol; agentes desintegradores, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, glicolato de amido sódico (por exemplo, EXPLOTAB®, PRIMOJEL®) carboximetil celulose sódica reticulada (por exemplo, AC-DI-SOL®), e polivinilpirrolidona (por exemplo, PLASONE-XL), e carbonato de sódio; agentes retardadores de solução, tal como parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; excipientes, tal como manteiga de cacau; solventes; material encapsulante; agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; absorvedores, tais como caulim e argila bentonita; lubrificantes tais como talco, ácido esteárico, leucina, beanato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado, estearato de cálcio, estearato de magnésio, poli(glicóis etilênicos) sólidos, lauril sulfato de sódio; agentes colorantes; preservativos; agentes ativos na superfície; agentes dispersantes; diluentes líquidos inertes; adjuvantes; agentes emulsificantes; agentes de revestimento; adoçantes, flavorizantes e/ou agentes aromatizantes; ceras de supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de

açafrão, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; antioxidantes, por exemplo, antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxi anisol butilado (BHA), hidroxi tolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol, e similares; e agentes quelantes metálicos, tais como, ácido cítrico, acido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e similares; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; salmoura isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; citrato de sódio; fosfato de cálcio; soluções-tampão de fosfato; e outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas conhecidas na técnica. Pode-se garantir a prevenção da ação de microorganismos nos comprimidos pela inclusão de agentes antibacterianos e antifungos, por exemplo, parabeno, cloro butanol, ácido sórbico fenol, e similares. Cada transportador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação, não prejudiciais ao paciente, e no sentido que ele não afete a capacidade da formulação terapêutica de atingir os perfis PK desejados.

Tal como mencionado acima, as formulações para atingir os regimes de dosagem de perfis PK anteriores usar tecnologias de liberação imediata, controlada, sustentada, estendida, atrasada, pulsátil, osmótica, etc., sozinhas ou combinadas para atingir os resultados desejados. Exemplos de princípios de formulações e preparações estão contidos, por exemplo, no "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Pharmaceutical Association, 4ª Edição, 2003 (Rowe, Sheskey e Weller); "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman

e Schwarts, editores) edição atual, publicada por Marcel Dekker, Inc., bem como "Remington's Pharmaceutical Sciences" (A. Gennaro, editor, 20ª Edição, 2000). Para métodos de liberação sustentada e controlada, vide, por exemplo, em R. K. Chang e J. R. Robinson, capítulo 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating", em "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volume 3, editada por H. A. Lieberman, L. Lachman, e J. B. Schwarts, Marcel Dekker, Inc., 1991; R. J. Campbell e G. L. Sackett, capítulo 3: "Film coating" em Pharmaceutical Unit Operations: Coating, editado por K. E. Avis, A. J. Shukla, e R. K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999. Princípios de técnicas alternativas de formulação também são dados nas patentes U.S. n°s 6.878.386, 6.849.661, 6.827.947, 6.702.803, 6.793.936, 6.780.436, 6.746.692, 6.638.535, 6.635.277, e 6.627.223. Todas as divulgações destas são inteiramente incorporadas aqui por referência.

Outras formulações de guanfacina diferentes daquelas exemplificadas especificamente aqui podem ser providas na forma de contas, por exemplo, tendo um núcleo que é opcionalmente revestido com um revestimento que permite a liberação do agente imediatamente ou com o passar do tempo, tal como um formador de película solúvel em água ou insolúvel em água farmaceuticamente aceitável, sozinho ou com um agente regulador de dissolução, etc. Vide, por exemplo, USP 4.728.512. Um perfil de liberação bifásico ou multifásico pode ser alcançado combinando contas de liberação imediata com contas de liberação atrasada, sustentada ou outra controlada ou provendo várias contas de liberação estendida com diferentes perfis de liberação, todas para atingir os perfis PK desejados.

As contas podem ser preparadas revestindo núcleos convencionais contendo o fármaco com um polímero insolúvel em água, ou com uma combinação de polímeros insolúveis em água, ou com uma combinação de polímeros insolúveis em água e polímeros solúveis em água. Isto

pode ser uma combinação de camadas, ou uma combinação de polímeros num revestimento único. As contas resultantes (ou comprimidos muito pequenos) podem ser então colocados numa cápsula. As contas também pode ser usadas de outra maneira numa película-cápsula, comprimidos numa película-cápsula (por exemplo, um ou mais comprimidos de liberação imediata e um ou mais comprimidos de liberação sustentada, atrasada numa película-cápsula) para alcançar o perfil de liberação desejado.

Vários materiais poliméricos podem ser usados para atingir o tipo desejado de padrão de liberação, por exemplo, liberação imediata, sustentada, atrasada, etc. Por exemplo, uma forma de dosagem múltipla (por exemplo, como discutido abaixo) pode liberar dosagens rápidas e completas do agente ativo para um recipiente múltiplas vezes durante um período de horas com uma única administração oral, se ele for desejado para combinar dosagens numa única unidade; adicionalmente, doses com função de liberação sustentada ou atrasada podem ser combinadas entre si ou com doses tendo funcionalidade de liberação imediata.

Exemplos de construções de contas possíveis são abundantes e incluem os seguintes:

- Conta de núcleo de açúcar, revestido com agente ativo e depois revestido com polímero e/ou com mistura de agente ativo e polímero ou qualquer ordem diferente de tais camadas no núcleo, dentro de cada caso, concentrações selecionadas de agente ativo de componentes nas camadas.
- Conta contendo núcleo de agente ativo, revestido com polímero, e/ou com mistura de agente ativo e polímero ou qualquer ordem diferente de tais camadas no núcleo, dentro de cada caso, concentrações selecionadas de agente ativo de componentes na camada.
- Comprimido ou cápsula contendo múltiplos tipos de contas tal como acima descrito tendo tempos diferentes de liberação ou tendo taxas diferentes de liberação de agente ativo.

Também podem ser usadas contas matriciais, isto é, não tendo quaisquer camadas para tingir liberação sustentada ou atrasada. Os componentes usados em tais matrizes são usualmente escolhidos de polímeros de liberação sustentada ou de liberação atrasada.

Em determinadas incorporações, as partículas contendo guanfacina também podem ser incorporadas num comprimido, em particular numa matriz de comprimido, que dispersa rapidamente as partículas após ingestão. Para incorporar estas partículas em tal comprimido, adiciona-se uma carga/aglomerante a um comprimido que pode aceitar as partículas, mas não permitirá sua destruição durante o processo de formação do comprimido. Os materiais apropriados para este propósito incluem, mas não se limitam a, celulose microcristalina (por exemplo, AVICEL®), polissacarídeo de soja (por exemplo, EMCOSOY®), amidos pré-gelatinizados (por exemplo, STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), e poli(glicóis etilênicos) (por exemplo, CARBOWAX®). Tipicamente, os materiais estão presentes na faixa de 5-75 por cento em peso, com uma faixa preferida geralmente de 25-50 por cento em peso.

Também podem ser empregados vários materiais entéricos, por exemplo, ftalato acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil-celulose, poli(ftalato acetato de vinila) e os polímeros acrílicos EUDRAGIT® e ACRYLEZE®. Estes são revestimentos entero-solúveis gastro-resistentes para liberação de fármaco no intestino quando desejado. Os materiais entéricos, que são solúveis em valores mais elevados de pH, são freqüentemente usados para sistemas de liberação específica no cólon e inteiramente empregáveis de modo convencional nos sistemas desta invenção. Os polímeros entéricos usados nesta invenção podem ser convencionalmente modificados misturando com outros produtos de revestimento conhecidos que não sejam sensíveis ao pH. Exemplos de tais produtos de revestimento incluem os ésteres neutros de ácido

metacrílico com uma pequena porção de cloreto metacrilato de trimetil amônio etila, que são obteníveis comercialmente, por exemplo, EUDRAGIT® RS e EUDRAGIT® RL; dispersões de ésteres neutros sem quaisquer grupos funcionais, EUDRAGIT® NE30D e EUDRAGIT® NE30; muitíssimo preferivelmente, EUDRAGIT® L100-55, e outros produtos de revestimento independentes de pH.

Uma camada de revestimento protetor convencional também pode ser aplicada imediatamente do lado de fora do núcleo, quer um núcleo de matriz contendo fármaco ou um núcleo em camadas de fármaco, por técnicas de revestimento convencionais tal como revestimento de autoclave ou revestimento de leito fluido usando soluções de polímeros em água ou em solventes orgânicos apropriados ou usando dispersões aquosas poliméricas. Os materiais para a camada protetora incluem derivados de celulose tais como hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil-celulose, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinila, dispersões aquosas de etil celulose, poli(acetato de vinila) (por exemplo, AQUACOAT®, SURELEASE®), os EUDRAGIT®, OPADRY® e similares. Os níveis de revestimento típicos são de 1 a 6%, em geral, preferivelmente 2-4% em peso.

Uma camada de sobre-revestimento pode ainda ser aplicada opcionalmente nas composições da presente invenção. OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) e graus coloridos e incolores de Colorcon podem ser usados para proteger as pelotas de ser tornarem pegajosas e provêm cores aos produtos. Os níveis típicos de revestimento protetor ou colorido são de 1 a 6%, em geral preferivelmente de 2-3% em peso. Muitos ingredientes podem ser incorporados na fórmula de sobre-revestimento, por exemplo para prover uma liberação mais rápida (imediata), tais como plastificantes: citrato de acetil trietila, citrato de trietila, citrato de acetil tributila, sebaçato de dibutila, triacetina, poli(glicóis etilênicos), propileno

glicol e outros; lubrificantes: talco, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, estearato de cálcio, dióxido de titânio, silicato de magnésio, e similares.

Componentes modificadores opcionais de uma camada protetora que podem ser usados sobre revestimentos entéricos ou outros revestimentos incluem camada de barreira à penetração de água (polímero semipermeável) que pode ser revestida sucessivamente após o revestimento entérico ou outro revestimento para reduzir a taxa de penetração de água através da camada de revestimento entérico e assim aumentar o tempo de atraso da liberação de fármaco. Revestimentos de liberação sustentada comumente conhecidos daquele treinado na técnica podem ser usados para este propósito por técnicas convencionais de revestimento tais como revestimento de autoclave ou revestimento de leito fluido usando soluções de polímeros em água ou em solventes orgânicos apropriados ou usando dispersões aquosas poliméricas. Por exemplo, podem ser usados os materiais seguintes, mas não limitados a: acetato de celulose, butirato acetato de celulose, propionato acetato de celulose, etil celulose, ácidos graxos e seus ésteres, ceras, zeína, e dispersões aquosas poliméricas tais como os EUDRAGIT®, por exemplo, RS, RL 30D, NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, látex de acetato de celulose, etc. Também podem ser usadas combinações dos polímeros acima e polímeros hidrofílicos tais como hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropil metil-celulose (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), e polivinilpirrolidona. Detalhes de uso de construtos anteriores e outros para atingir um perfil de liberação desejado tal como discutido acima são completamente convencionais e podem ser determinados por aqueles treinados na técnica com no máximo poucos experimentos paramétricos de rotina, e ajustes convencionais, por exemplo, envolvendo identidades de polímeros e misturas dos mesmos, quantidades relativas de componentes, espessuras de

revestimentos, diâmetros de contas, número de camadas e composições das mesmas, etc. Assim, por exemplo, para um dado construto, podem ser determinados perfis de dissolução in vitro. Formulação convencional completa e ajustes de perfil de dissolução podem ser executados rotineiramente. As formulações tendo os perfis de liberação in vitro desejados produzem os níveis de concentração de plasma desejados. Estes perfis de plasma correlacionar-se-ão com os perfis de liberação in vitro em vista de fatores usuais, por exemplo, dissolução in vivo e propriedades de absorção, meias-vidas de agente ativo, etc., cuja correlação é bem compreendida na técnica.

São bem conhecidos os materiais que podem ser usados para obter formulações tendo tais perfis de liberação e incluem mas não se limitam a poli(acetato de vinila), acetato de celulose, redes de acetato de celulose, butirato acetato de celulose, propionato acetato de celulose, etil celulose, ácidos graxos e seus ésteres, álcoois de alquilas, ceras, zeína (prolamina de milho), e dispersões aquosas poliméricas tais como os produtos obteníveis comercialmente EUDRAGIT®, AQUACOAT®, SURELEASE®, KOLLICOAT®, etc.

Os comprimidos (e outras formas sólidas de dosagem possíveis das composições farmacêuticas da presente invenção, tais como drágeas, cápsulas, pílulas, pelotas, e grânulos), podem ser opcionalmente ser bem sucedidos.

Em geral, as formulações farmacêuticas compreendem de 0,1 a 40% em peso de qualquer ingrediente isolado, mais tipicamente de 0,5-35% em peso, dependendo da tecnologia de formulação empregada.

Definições de termos

$C_{máx}$ - concentração máxima de plasma observada.

$T_{máx}$ - tempo de ocorrência de $C_{máx}$.

$AUC_{0\text{-último}}$ - a área sob a curva de concentração de plasma contra o tempo do instante zero até o último instante de amostragem nos quais as concentrações estiveram no limite

ou acima do limite de quantificação, calculada pela regra trapezoidal linear.

AUC_{∞} - a área sob a curva de concentração de plasma contra o tempo do instante zero até infinito, calculada de $AUC_{0-t} + (C_{última}/\lambda_z)$, onde $C_{última}$ é a última concentração mensurável observada e λ_z é a constante de taxa terminal aparente.

$t_{1/2}$ - a meia-vida terminal aparente, calculada de $\ln 2/\lambda_z$.

API - ingrediente farmacêutico ativo.

Jejuado - Jejum de um dia para outro, por exemplo, usualmente de cerca de 10-12 horas.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 mostra a faixa de dureza em diferentes forças de compressão para formulações com diferentes polímeros EUDRAGIT.

Os conteúdos de todas as referências, patentes emitidas, e pedidos de patentes publicados citados em todo este pedido aqui se incorporam por referência. Entenda-se que o uso de qualquer um dos compostos descritos aqui ou nos pedidos da seção "os pedidos relacionados", estão dentro dos limites da abrangência da presente invenção e têm a intenção de ser abrangidos pela presente invenção e são aqui incorporados pelo menos para estes propósitos, e além disso são expressamente incorporados todos os outros propósitos.

Aqueles treinados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de averiguas usando não mais que experimentação de rotina e o conteúdo do presente relatório, numerosos equivalentes dos específicos procedimentos, incorporações, reivindicações, e exemplos aqui descritos. Tais equivalentes são considerados como estando dentro dos limites da abrangência desta invenção e cobertos pelas reivindicações anexas neste relatório.

Entenda-se que onde aqui se provêm valores e faixas, por exemplo, em idades de populações de indivíduos, dosagens, e níveis sangüíneos, todos os valores abrangidos por estes valores e faixas, significam estarem abrangidos

dentro dos limites da abrangência da presente invenção. Além disso, todos os valores que caem dentro destas faixas, assim como os limites superior e inferior de uma faixa de valores também são considerados pela presente pedido.

Exemplos

Ainda se ilustra a invenção com os seguintes exemplos que não devem ser construídos como limitativos ainda da invenção presente.

Sem elaboração adicional, acredita-se que alguém treinado na técnica, usando a descrição precedente, utilize a presente invenção em sua extensão máxima. Portanto, as incorporações específicas preferidas precedentes são construídas como meramente ilustrativas, e não limitativas de forma alguma do restante da divulgação.

Anteriormente e nos exemplos, todas a temperaturas estão expressas em graus Celsius e, todas as partes e porcentagens estão e peso, salvo se indicado contrariamente. A faixa de tamanho de partícula do cloridrato de guanfacina (como o API) usada nos exemplos anteriores, tabelas e figuras, é dv50 de 5 mícrons a 25 mícrons e dv90 de 10 mícrons a 50 mícrons. O termo "dv" refere-se ao diâmetro volumétrico (o diâmetro de uma esfera tendo o mesmo volume) e 50 significam 50 por cento das partículas e 90 significam 90 por cento das partículas.

Exemplo 1

As peças principais de equipamento usado para fabricar os comprimidos são um misturador em forma de "V" de 16 quartas equipado com uma barra intensificadora e uma prensa de comprimidos rotatória de 16 estações. Todos os materiais são passados através de uma peneira de 16 mesh e carregadas no misturador em "V" de 16 quartas, com a guanfacina intercalada no meio. A mistura é agitada por dez minutos, com a barra intensificadora girando por 5-8 minutos. Carrega-se a mistura num saco de polietileno e depois se transfere para o alimentador da prensa de

comprimidos Stokes. A mistura é comprimida até a dureza apropriada para o peso de comprimido necessário. A dureza de comprimido é testada com um analisador de dureza Schleuniger.

As formulações contendo ou EUDRAGIT L100-55 ou EUDRAGIT RSPO foram testadas para dureza em várias forças de compressão (vide Figura 1).

Ingredientes	Composição 1 (% em peso)	Composição 2 (% em peso)
Cloridrato de guanfacina	0,76	0,76
METHOCEL K4M*	13,34	13,34
EUDRAGIT L-100-55*	33,33	N/A
EUDRAGIT RSPO	N/A	33,33
Ácido fumárico	5,00	5,00
COMPRITOL 888 ATO*	13,33	13,33
LUDIPRESS*	16,91	16,91
PROSOLV HD90*	17,33	17,33

*METHOCEL K4M- hidroxipropil metil celulose, Dow Chemical; EUDRAGIT L100-55 - poli(ácido metacrílico, acrilato de etila), um copolímero de ácido metacrílico, Rohm America, Inc.; EUDRAGIT RSPO - copolímero de metacrilato de amônio, Rohm America, Inc.; COMPRITOL 888 ATO - di-beenato de glicerila, Gattefosse; LUDIPRESS - lactose/povidona/crospovidona, BASF; PROSOLV HD90 - celulose microcristalina silicificada, Penwest.

Composição	Dureza média (kP)
1 (EUDRAGIT L100-55)	6,2
2 (EUDRAGIT RSPO)	3,9

O método geral para preparar comprimidos de guanfacina usado aqui é semelhante ao método para o mesmo em USP 6.811.194 e USP 6.287.599.

Exemplo 2

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a faramacocinética de guanfacina de liberação controlada após uma dose única de 2 mg ou múltiplas doses de 2 mg e 4 mg da Tabela 2.

Métodos: Um estudo de aumento de dose, de rótulo aberto em crianças masculinas e femininas (6-12 anos de idade) e adolescentes (13-17 anos de idade) com ADHD. Os

indivíduos pesaram 25 kg (55 libras) ou mais mas não foram considerados acima do peso na opinião do investigador. Suas leituras de eletrocardiogramas (ECGs) estavam dentro de faixas normais, e suas medidas de pressão arterial estavam dentro de do 95° percentil para sua idade, altura e gênero. Excluíram-se pacientes se eles apresentavam um diagnóstico psiquiátrico co-mórbido, um história ou história familiar de doença cardíaca que o investigador julgou colocar o paciente em risco, ou tomaram um agente afetando CYP3A4 ou P450. Foi dado consentimento informado pelo pai ou mãe ou guardião do paciente.

Os pacientes receberam uma dose única de 2 mg no dia 1 seguido doses repetidas de 2 mg qd (uma vez ao dia) nos dias 9-15, doses repetidas de 3 mg qd nos dias 16-23, e doses repetidas de 4 mg qd nos dias 24-29. A dose foi titulada para baixo a 3 mg nos dias 30 a 32, e para 2 mg nos dias 33 a 35. As avaliações farmacocinéticas foram feitas após a dose única de 2 mg e após 6 dias de doses repetidas de 2 mg e 4 mg.

Resultados: Todos os 28 pacientes inscritos completaram o teste. Os dados demográficos são providos na tabela seguinte.

Informação demográfica

	Crianças (n= 14)	Adolescentes (n= 14)	Total (N= 28)
Idade, (SD) médio, anos	9,3 ± 1,92	14,2 ± 1,05	11,8 ± 2,90
Gênero			
Masculino, %	50	85,7	67,9
Feminino, %	50	14,3	32,
Raça			
Branca, %	64,3	85,7	75
Afro-americanos, %	28,6	7,1	17,9
Outros, %	7,1	7,1	7,1
Peso, (SD) médio	76,6 ± 23,78	125,9±20,87	101,2±33,34
Altura, (SD) médio	54,3 ± 23,78	65,1 ± 3,93	59,7 ± 6,91
Índice de massa corporal, (SD) médio, kg/m^2	17,8 ± 2,60	20,8 (2,33)	19,3 ± 2,85

As descobertas farmacocinéticas estão resumidas nas tabelas seguintes.

Sumário de parâmetros farmacocinéticos para guanfacina após administração oral de 2 mg no dia 1 para pacientes com ADHD crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos)

Parâmetro*	Crianças (6-12 anos) (N=14)	Adolescentes (13-17 anos) (N= 14)
$C_{máx}$ (ng/mL)	2,55 ± 1,03	1,69 ± 0,43
$T_{máx}$ (h)	4,98	4,96
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	56,9 ± 22,0	42,7 ± 12,9
$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	65,2 ± 23,9	47,3 ± 13,7
λ_z (h^{-1})	0,0496 ± 0,0093	0,0428 ± 0,0153
$T_{1/2}$ (h)	14,4 ± 2,39	17,9 ± 5,77
CL/F (mL/min)	612 ± 252	815 ± 214
V_z/F (L)	766 ± 380	1.239 ± 432

Sumário de parâmetros farmacocinéticos para guanfacina no dia 14 após administração oral de 2 mg um vez por dia para pacientes com ADHD crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos).

Parâmetro*	Crianças (6-12 anos) (N=14)	Adolescentes (13-17 anos) (N= 14)
$C_{máx}$ (ng/mL)	4,39 ± 1,66	2,86 ± 0,77
$T_{máx}$ (h)	4,98	4,53
AUC_{0-24} (h•ng/mL)	70,0 ± 28,3	48,2 ± 16,1
CL/F (mL/min)	552 ± 215	826 ± 486

Sumário de parâmetros farmacocinéticos para guanfacina no dia 28 após administração oral de 4 mg um vez por dia para pacientes com ADHD crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos).

Parâmetro*	Crianças (6-12 anos) (N=14)	Adolescentes (13-17 anos) (N= 14)
$C_{máx}$ (ng/mL)	10,1 ± 7,09	7,01 ± 1,53
$T_{máx}$ (h)	5,02	4,97
AUC_{0-24} (h•ng/mL)	162 ± 116	117 ± 28,4
CL/F (mL/min)	522 ± 212	607 ± 166

Não houve nenhuma interrupção devido a eventos adversos (AEs). Não se observaram anormalidades clinicamente significativas em ECGs, parâmetros hematológicos, ou químicas de soro. A maioria dos AEGs foi de leve a

moderado. O único AE ocorreu em ≥ 10% dos indivíduos e considerado possivelmente ou provavelmente devido ao tratamento foi sonolência (93%); somente 6 indivíduos (21%) foram julgados como tendo sonolência intensa.

Conclusões: Os farmacocinéticos de guanfacina são lineares após administração oral de doses únicas de 2 mg e doses múltiplas de 2 mg e 4 mg tanto em pacientes com ADHD crianças (6-12 anos) como em pacientes com ADHD adolescentes (13-17 anos). As concentrações de plasma e os parâmetros farmacocinéticos relacionados com concentração em crianças (6-12 anos) são maiores que aqueles em adolescentes (13-17 anos) e, independentemente da faixa etária, são maiores em pacientes femininos que em pacientes masculinos. Isto é muitíssimo provável devido ao peso corporal maior nos adolescentes comparado às crianças e masculinos comparados aos femininos, independentemente do grupo. Os AEs foram geralmente de leves a moderados em gravidade e não levaram a quaisquer interrupções. A guanfacina de liberação controlada parece ser uma opção segura para o tratamento de ADHD em crianças e adolescentes.

Exemplo 3

Objetivos: O estudo foi projetado para avaliar a bioequivalência de comprimidos de guanfacina de 2 mg e 4 mg da tabela 2 e investigar a proporcionalidade de dose de doses de mg, 2 mg, e 4 mg.

Métodos: Este foi um design de combinação de quatro tratamentos, cinco períodos, dose única, rótulo aberto, aleatório, fase I com um período de introdução separado. Quarenta e nove (49) voluntários adutos saudáveis completaram o estudo. Durante o período 1, todos os indivíduos receberam uma única dose de 1 mg após jejuarem de um dia para outro. Antes do período 2, os indivíduos foram aleatoriamente designados para um de quatro grupos seqüenciais, com treze indivíduos por seqüência. Durante os períodos de tratamento 2-5, os indivíduos receberam seu tratamento designado de 2 mg ou 4 mg. Todos os

indivíduos receberam duas doses únicas de comprimidos de 2 mg e duas doses únicas de comprimidos de 4 mg durante o curso do estudo. As doses durante os períodos 2-5 também foram administradas após um jejum de um dia para outro.

Demografia

Gênero - Homens: 28; Mulheres: 24

Raça - Brancos: 7; Negros: 5; Hispânicos: 40; Outros: 0

Idade média global em anos: 33

Faixa etária de 18-55 inclusive.

Resultados: Um sumário dos dados farmacocinéticos é mostrado abaixo:

Sumário de parâmetros PK para guanfacina após administração oral única de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 4 mg.

Parâmetro *†	1 mg (N=52)	2 mg (#1) N= 50	2 mg (#2) (N= 50)	4 mg (#1) (N=49)	4 mg (#2) (N= 49)
$C_{máx}$ (ng/mL)	0,98 ± 0,26	1,59 ± 0,49	1,54 ± 0,53	3,58 ± 1,39	3,59 ± 1,40
$T_{máx}$ (h)	6,00	6,00	6,00	5,01	6,00
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	29,3 ± 8,84	55,0 ± 18,0	54,0 ± 17,6	120 ± 41,5	119 ± 43,4
$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	32,4 ± 8,78	58,1 ± 18,8	57,8 ± 19,1	125 ± 46,0	123 ± 44,6
λ_z (h^{-1})	0,0416± 0,0088	0,0439± 0,0075	0,0434± 0,0086	0,0434± 0,0098	0,0448± 0,0089
$T_{1/2}$ (h)	17,5 ± 3,83	16,4 ± 3,46	16,7 ± 4,12	17,1 ± 5,51	16,2 ± 4,15
CL/F (mL/min)	560 ± 194	647 ± 253	638 ± 206	599 ± 213	638 ± 331
V_z/F (L)	823 ± 249	894 ± 328	889 ± 241	854 ± 294	866 ± 393

Conclusões: Os farmacocinéticos de guanfacina foram razoavelmente lineares em relação às doses de 1 mg, 2 mg, e 4 mg embora os valores médios para $C_{máx}$ e $AUC_{0-último}$ e AUC_{∞} aumentaram um pouco menos que duas vezes entre as doses de 1 mg e 2 mg.

Os comprimidos de guanfacina de 2 mg e 4 mg de dois conjuntos de dados diferentes, isto é, (#1) e (#2), foram bioequivalentes aos seus respectivos comprimidos resistentes.

Não ocorreram óbitos ou eventos adversos sérios.

Exemplo 4

Objetivos: O objetivo deste estudo foi o de investigar a bioequivalência de comprimidos de guanfacina de 2 mg contra comprimidos de guanfacina de 4 mg.

Métodos: Este estudo de fase I utilizou um design de combinação de três tratamentos, dose única, rótulo aberto, aleatório. Quarenta e oito (48) voluntários adutos saudáveis completaram o estudo. Todos os indivíduos foram aleatoriamente designados para um de 6 seqüências de tratamento e receberam um tablete de guanfacina de 2 mg e um de 2,5 mg. Durante os períodos de tratamento 1-3, os indivíduos receberam seu tratamento designado (uma dose oral única de 2 mg ou 2,5 mg após um jejum de um dia para outro).

Demografia

Gênero - Homens: 14; Mulheres: 34

Raça - Brancos: 10; Negros: 1; Hispânicos: 36; Outros: 1

Idade média global em anos: 33

Resultados: Um sumário dos dados farmacocinéticos é mostrado abaixo:

Sumário de parâmetros PK para guanfacina após administração oral de uma só dose de 2 mg e de 2,5 mg para indivíduos adultos saudáveis.

Parâmetro	2 mg	2,5 mg (#1)	2,5 mg (#2)
$C_{máx}$ (ng/mL)	1,71 ± 0,56 2,26	2,26 ± 0,67	2,49 ± 0,93
$T_{máx}$ (h)	6	5	6
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	59,8 ± 20,9	77,8 ± 30,4	81,3 ± 35,4
$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	64,2 ± 22,6	84,5 ± 34,2	85,0 ± 37,4
λ_z (h^{-1})	0,043 ± 0,012	0,040 ± 0,012	0,046 ± 0,011
$T_{1/2}$ (h)	17,7 ± 5,8	19,0 ± 6,6	16,7 ± 7,4
CL/F (mL/min)	612 ± 303	598 ± 299	591 ± 283
V_z/F (L)	884 ± 382	915 ± 390	809 ± 406

Média aritmética ± desvio-padrão exceto para $T_{máx}$ para o qual se informa a média.

Não houve óbitos.

Conclusões: Quando corrigidos para a diferença em dose,

os comprimidos de guanfacina de 2,5 mg dos dois conjuntos de dados, isto é, (#1) e (#2), são cada um bioequivalentes aos comprimidos de guanfacina de 2 mg. Os comprimidos pareceram ser seguros e geralmente bem tolerados pelos indivíduos masculinos e femininos neste estudo quando administrados em doses orais únicas de 2 mg e 2,5 mg.

Exemplo 5

Comprimidos de liberação estendida de guanfacina controlados osmoticamente

As peças principais de equipamento usado para fabricar os comprimidos são um misturador em forma de "V" de 16 quartas equipado com uma barra intensificadora, aparelho de revestir de tanque capaz de revestir com solvente, uma prensa de comprimidos rotatória de 16 estações, e um sistema de perfuração de orifício a laser para criar o orifício do qual o fármaco é liberado. Todos os materiais incluindo os agentes de osmose (xilitol, maltrina e manitol) são passados através de uma peneira de 20 mesh e carregadas no misturador em "V" de 16 quartas, com a guanfacina intercalada no meio. Carrega-se a mistura num saco de polietileno e depois se transfere para o alimentador da prensa de comprimidos Stokes. A mistura é comprimida até a dureza apropriada para o peso de comprimido necessário. A dureza de comprimido é testada com um analisador de dureza Schleuniger. Os comprimidos são revestidos numa máquina de revestir de tanque com taxa de aspersão de 60-100 g/min ou maior. A solução de revestimento é preparada dissolvendo cerca de acetato de celulose a 5%, NF (formulário nacional) em acetona adicionando-se depois 25-455 de plastificantes tal como TEC. Um orifício perfurado a laser é então colocado num lado dos comprimidos para permitir a liberação do fármaco. O comprimido atinge o perfil PK desejado.

Os exemplos precedentes podem ser repetidos com sucesso semelhante substituindo os reagentes especificamente ou genericamente descritos e/ou condições operacionais desta

invenção para aqueles nos exemplos precedentes.

Da descrição anterior, aquele treinado na técnica pode facilmente averiguar as características essenciais desta invenção, sem sair do espírito e da abrangência da mesma, pode fazer várias trocas e modificações da invenção para adaptá-la aos vários usos e condições.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de guanfacina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um veículo, satisfatória para se conseguir uma eficácia diária do dito guanfacina para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única em condições de jejum, uma dose de 1 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 29,3 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 0,98 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de 2 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 1 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 1 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 1 mg seja de até 170 mg e para uma dose de 2 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 1 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única em condições de jejum, uma dose de 2,5 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 81,3 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 2,49 ± 20% ng•h/mL, ou para outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2,5 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2,5 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2,5 mg seja de até 255 mg e para outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2,5 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única em condições de jejum, para uma dose de 4 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 120 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 3,58 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de

3 mg, de 3,5 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 4 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 4 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 4 mg seja de até 300 mg e para uma dose de 3 mg, uma dose de 3,5 mg ou para outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 4 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um paciente humano que tenha 6-12 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única em condições de jejum, uma dose de 2 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 56,88 ± 20% ng▪h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 2,55 ± 20% ng▪h/mL, ou para doses de 1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2 mg seja de até 340 mg e para uma dose de 1 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um paciente humano que tenha 13-17 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única em condições de jejum, uma dose de 2 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 42,74 ± 20% ng▪h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 1,69 ± 20% ng▪h/mL, ou para doses de 1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2 mg seja de até 340 mg e para uma dose de 1 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado.

2. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar na forma de um

comprimido.

3. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de estar na forma de um comprimido, sendo que quando o comprimido é redondo ele tem um diâmetro de até 0,4 polegada (1,02 cm) com uma espessura de até 0,2 polegada (0,51 cm) e quando o comprimido é oval ele tem um comprimento de até 0,6 polegada (1,53 cm) e uma largura de até 0,2 polegada (0,51 cm) com uma espessura de até 0,25 polegada (0,635 cm).

4. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de estar na forma de um comprimido, sendo que quando o comprimido é redondo ele tem um diâmetro de 0,1500 polegada (0,381 cm) a 0,3125 polegada (0,794 cm) com uma espessura de 0,01000 polegada (0,0254 cm) a 0,01400 (0,03556 cm) e quando o comprimido é oval ele tem um comprimento de 0,4860 polegada (1,2344 cm) a 0,5400 polegada (1,3716 cm) e uma largura de 0,1200 polegada (0,3048 cm) a 0,2400 polegada (0,6096 cm) com uma espessura de 0,0140 polegada (0,0356 cm) a 0,020 polegada (0,0508 cm).

5. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o ser humano com pelo menos 18 anos de idade estar com saúde não sofrendo de ADHD, e o paciente humano com 6-12 e 13-17 anos de idade estar sofrendo de ADHD.

6. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de estar na forma de um comprimido, compreendendo uma quantidade eficaz de guanfacina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um veículo, satisfatória para atingir administração eficaz de uma vez ao dia do dito guanfacina para um paciente humano, sendo que o tamanho de comprimido para comprimido redondo de dose de 1 mg é de até cerca de 9/23 polegada (0,994 cm), para comprimidos ovais de dose de 2 mg e 4 mg os comprimentos são de até cerca de 0,486 polegada (1,234 cm) e as larguras são de

até cerca de 0,240 polegada (0,610 cm), e para comprimidos de redondos de doses de 2,5 mg, 3 mg e 3,5 mg os diâmetros são de até cerca de 5/16 polegada (0,794 cm).

7. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de o peso do respectivo tablete para uma dose de 1 mg ser de até cerca de 150 mg, para uma dose de 2 mg ser de até cerca de 300 mg, para uma dose de 2,5 mg ser de até cerca de 225 mg, para uma dose de 3 mg ser de até cerca de 200 mg, para uma dose de 3,5 mg ser de até cerca de 233,3 mg, e para uma dose de 4 mg ser de até cerca de 266,7 mg.

8. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de compreender um polímero aniônico de copolímero metacrilatos/metacrílico e ácido metacrílico tipo C, NF.

9. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a quantidade do polímero aniônico de copolímero metacrilatos/metacrílico e ácido metacrílico tipo C, NF ser de cerca de 25 a cerca de 45% em peso.

10. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser eficaz para tratar ADHD, hipertensão, abstinência de heroína, determinados problemas em gravidez difíceis, e/ou distúrbios do sono.

11. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de guanfacina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um veículo, satisfatória para se conseguir uma eficácia diária do dito guanfacina para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única, uma dose de 1 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 29,3 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 0,98 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de 2 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com

aquele de uma dose de 1 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 1 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 1 mg seja de até 170 mg e para uma dose de 2 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 1 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única, uma dose de 2,5 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 81,3 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 2,49 ± 20% ng•h/mL, ou para outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2,5 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2,5 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2,5 mg seja de até 255 mg e para outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2,5 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um ser humano que tenha pelo menos 18 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única, para uma dose de 4 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 120 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 3,58 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de 3 mg, de 3,5 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 4 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 4 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 4 mg seja de até 300 mg e para uma dose de 3 mg, uma dose de 3,5 mg ou para outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 4 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um paciente humano que tenha 6-12 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única, uma dose de 2 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 56,88 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 2,55 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de

1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2 mg seja de até 340 mg e para uma dose de 1 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado, ou para um paciente humano que tenha 13-17 anos de idade e satisfatória para o dito guanfacina atingir com uma administração de dose única, uma dose de 2 mg de guanfacina uma $AUC_{0\text{-último}}$ de cerca de 42,74 ± 20% ng•h/mL, uma $C_{máx}$ de cerca de 1,69 ± 20% ng•h/mL, ou para doses de 1 mg ou outra quantidade de dose cujo perfil de PK se correlacione linearmente com aquele de uma dose de 2 mg, uma $AUC_{0\text{-último}}$ e uma $C_{máx}$ relacionados linearmente com aqueles para a dose de 2 mg, sendo que o peso total da formulação para uma dose de 2 mg seja de até 340 mg e para uma dose de 1 mg ou outra dose linearmente correlacionada com uma dose de 2 mg, um peso total de comprimido de linearmente proporcional a ele relacionado.

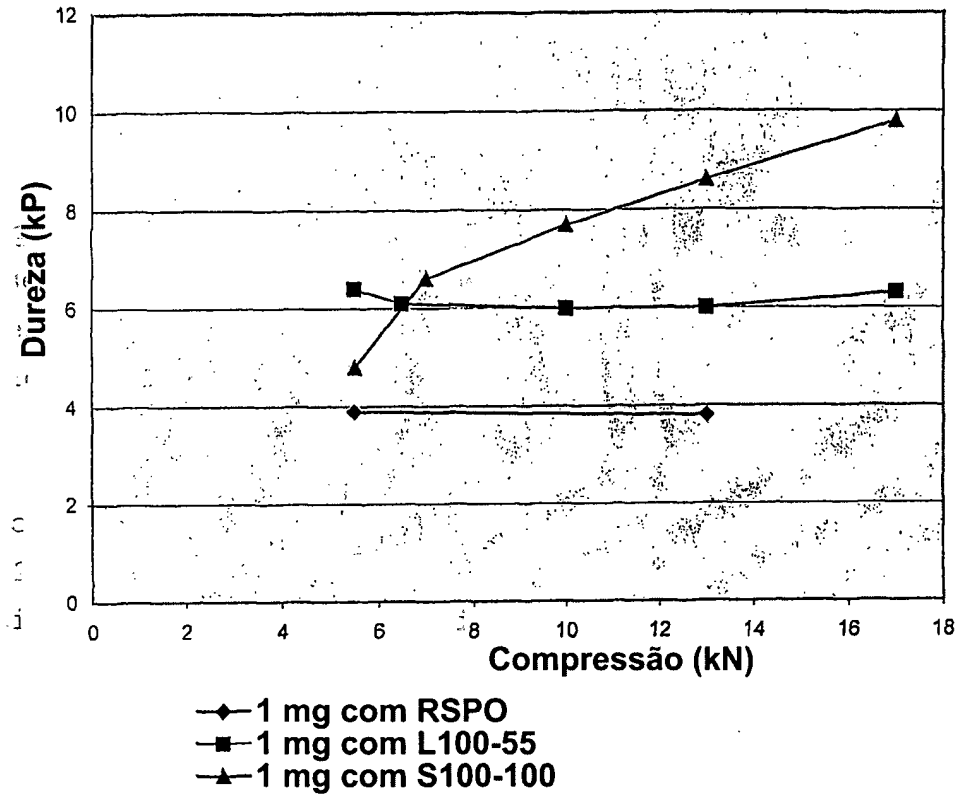

12
10
8
6
4
2
0
Dureza (kP)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
Compressão (kN)
1 mg com RSPO
1 mg com L100-55
1 mg com S100-100

FIG.1

PI 0615989-3

RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA".

Divulgam-se formulações terapêuticas de guanfacina numa forma de dose única diária que tem tamanhos de comprimido totais úteis.